

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

☒ Select All

☒ Clear Selections




Format

Full

1. ☒ 17/19/1

003745612

WPI Acc No: 1983-741813/198334

XRAM Acc No: C83-079298

XRPX Acc No: N83-146475

**Finely porous collagen sponge prodn. from beef or pig  
collagen - by disintegrating, purifying, swelling with aq. acid or  
alkali, comminuting, diluting and freezing**

Patent Assignee: CHEMOKOL GES (CHEM-N); SUWELACK NACHF GMBH (SUWE-N)

Inventor: ECKMAYER Z

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3203957	A	19830818	DE 3203957	A	19820205	198334 B
DE 3203957	C	19891207				198949

Priority Applications (No Type Date): DE 3203957 A 19820205

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3203957	A		17		

Abstract (Basic): DE 3203957 A

Finely porous collagen sponges are prepd. from beef- or pig-collagen by first disintegrating the collagen raw materials with alkali, acids, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and/or proteolytic enzymes, freezing from accompanying substances and purifying to amide-N content 3-4 mmol/g. The prod. is swollen with an aq. acid, e.g. HCl to pH 3, or with aq. alkali, e.g. NaOH to pH 12.5, comminuted mechanically, diluted with water to a degree of dilution about 2 wt.% dry content and frozen. The structure is stabilised either by freeze-drying or by treating with tanning agent, conditioning and water-extn. Novelty consists in swelling the disintegrated and purified material up to 650-800 wt.% water absorption, measured at pH 3 or pH 12.5. After comminution and dilution to solids content about 2%, the swollen material is frozen for 0.5-4 (1.5-2.5) hrs.

The prods. can be used for cosmetic, pharmacological or surgical or prosthetic purposes, e.g. in the prodn. of bandages for dressing wounds, for stopping bleeding and as bone substitutes. Repeatable results can be achieved.

Title Terms: FINE; POROUS; COLLAGEN; SPONGE; PRODUCE; BEEF; PIG; COLLAGEN; DISINTEGRATE; PURIFICATION; SWELLING; AQUEOUS; ACID; ALKALI; COMMUNITE; DILUTE; FREEZE

Derwent Class: B04; D16; D21; D22; P34

International Patent Class (Additional): A61K-007/48; A61K-009/70;

A61K-033/42; A61L-015/00; C07G-007/00; C07K-015/20; C08H-001/06

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B04A; B12-H04; D09-C01; D09-C06

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M423 M720 M903 N134 N161 N421 N422 N511 P815 Q254 Q434 R041 R046  
R047 V752

Derwent Registry Numbers: 1704-S

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

---

✓ Select All	Display Selected	<b>Format</b> Full
✗ Clear Selections		
Print/Save Selected	Send Results	

---

© 2001 The Dialog Corporation plc

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Patentschrift  
11 DE 3203957 C2

21 Aktenzeichen: P 32 03 957.3-44  
22 Anmeldetag: 5. 2. 82  
43 Offenlegungstag: 18. 8. 83  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 7. 12. 89

4 32508  
51 Int. Cl. 4:  
C08H 1/06  
C 07 K 15/20  
A 61 K 9/70  
A 61 L 15/01

HESSISCHE LANDES- UND  
HOCHSCHULBIBLIOTHEK  
Patentauslegestelle

DE 3203957 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

Dr. Otto Suwelack Nachf. GmbH & Co, 4425  
Billerbeck, DE

74 Vertreter:

Uexküll, Frhr. von, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Stolberg-Wernigerode, Graf zu, U., Dipl.-Chem.  
Dr.rer.nat.; Suchantke, J., Dipl.-Ing.; Huber, A.,  
Dipl.-Ing.; Kameke, von, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Voelker, I., Dipl.-Biol.; Franck, P., Dipl.-Chem.ETH  
Dr.sc.techn., Pat.-Anwälte, 2000 Hamburg

72 Erfinder:

Eckmayer, Zdenek, 6940 Weinheim, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 27 34 503 C2  
*Zusätzlich sind zur Einsicht für jedermann  
bereitzuhalten: Versuchsberichte eingegangen  
am 12.02.86 und 07.07.88;*

54 Verfahren zur Herstellung von feinporigen Kollagenschwämmen

DE 3203957 C2

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft das im Anspruch 1 angegebene Verfahren zur Herstellung von feinporigen Kollagenschwämmen. Die Ansprüche 2 bis 5 betreffen Ausgestaltungen dieses Verfahrens.

Die Herstellung von Kollagenfasergeflechten (Kollagenschwämmen) ist aus zahlreichen Literaturstellen bekannt. So wird in der DE-OS 18 11 290 die Herstellung von Kollagenfasergeflechten beschrieben, indem man Haut oder Sehnen von Tieren alkalisch oder sauer aufschließt und mechanisch zerkleinert und — gegebenenfalls nach Zugabe von Additiven, wie Vernetzungsmitteln, Weichmachern oder Arzneimitteln — zu einem homogenen Kollagenbrei aufschlämmt, den Kollagenbrei einfriert und dann entwässert. Aus dieser Offenlegungsschrift ist auch bekannt, die zerkleinerte Kollagenmasse zu schäumen und den geschäumten Kollagenbrei einzufrieren, 1 bis 30 Tage zu lagern und dann aufzutauen, worauf man die Hauptmenge des Wassers auspreßt und das ausgepreßte Kollagenfasergeflecht bei Zimmertemperatur trocknet.

Aus DE-OS 26 25 289 ist weiter bekannt, ein gereinigtes Kollagenmaterial zur Herstellung von Kollagenfasergeflechten durch Gefriertrocknen zu entwässern. Kollagenschwämme werden gemäß DE-OS 17 17 118 dadurch gehalten, daß man eine durch Aufschluß von Leimgallerten gewonnene Kollagenmasse mit Wasser bis zu einem Trockensubstanzgehalt von 0,3 bis 4,0 g homogenisiert und die homogene Masse dann gefrieren läßt und anschließend das Wasser entfernt.

Es ist weiterhin bekannt, daß man Kollagenfasergeflechte auch dadurch erhalten kann, daß man Kollagen dispersionen einfriert und dann mit organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln das Wasser schonend auswäscht. Schließlich ist es auch bekannt, Vernetzungsmittel bei der Herstellung von Kollagenfasergeflechten einzusetzen, um dadurch eine Stabilisierung zu erzielen.

Aus der DE-PS 27 34 503 ist ein Verfahren zur Herstellung von Kollagenschwämmen bekannt, bei dem man Kollagen-Rohstoffe alkalisch oder sauer aufschließt, mechanisch zerkleinert und mit Wasser zu einem bis zu 3 Gew.-% Kollagen enthaltenden homogenen Brei versetzt. Dann werden Gerbstoffe und gegebenenfalls weitere Zuschläge zugegeben und das Ganze wird eingefroren, aufgetaut und von Wasser und gegebenenfalls Gerbstoffresten befreit. Bei dem dortigen Verfahren erfolgt der Abbau des Kollagen enthaltenden, tierischen Materials unter fortlaufender Bestimmung des Amidstickstoffgehaltes und bis höchstens zu einem Amidstickstoffgehalt von 0,20 Gew.-%. Wesentlich ist dort auch, daß der mit Gerbstoff versehene Kollagenbrei bei Temperaturen zwischen  $-10$  bis  $-30^{\circ}\text{C}$  schockgefroren und dann mehrere Tage bei Temperaturen zwischen  $-1$  und  $-2^{\circ}\text{C}$  belassen wird, worauf anschließend die Entfernung von Wasser und gegebenenfalls Gerbstoffresten erfolgt.

Bei den bekannten Verfahren des Standes der Technik zur Herstellung von Kollagenfasergeflechten ist die Ausbildung der Struktur im wesentlichen durch die Art der Gefriertrocknung gegeben. Die Reproduzierbarkeit von Kollagenfasergeflechten mit gleicher konstanter Struktur und gleicher Porosität ist dabei nicht gewährleistet.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß zur Ausbildung von reproduzierbaren Kollagenfasergeflechten der Quellungsgrad und das Ein-

frier-Verfahren des gequollenen, zerkleinerten und homogenisierten Materials eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein Verfahren zur Herstellung von feinporigen Kollagenfasergeflechten zur Verfügung zu stellen, bei dem man reproduzierbar aber mit einer großen beabsichtigten Variabilität feinporige Kollagenschwämme erhält, die für zahlreiche medizinische Anwendungen geeignet sind.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß dem Patentanspruch 1 gelöst.

Die Unteransprüche beinhalten bevorzugte und/oder vorteilhafte Ausführungsformen des beanspruchten Verfahrens.

Als Rohstoff zur Herstellung des erfindungsgemäßen Kollagenfasergeflechtes dienen Rinder- oder Schweinehäute oder Rinderachillessehnen. Diese Ausgangsmaterialien werden in bekannter Weise vorbehandelt. Rinder- oder Schweinehäute werden, wie dies auch in der Lederindustrie üblich ist, durch Weichen, Äschern, Enthaaren, Entfleischen und Spalten vorbehandelt und dann in bekannter Weise durch Einwirkung von Säuren, Alkali, Wasserstoffperoxid und/oder proteolytischen Enzymen aufgeschlossen. Dieser Aufschluß, der noch zur Vorbehandlung des Kollagenrohstoffes gezählt wird, dient dazu, das Kollagen von allen Begleitstoffen zu befreien und so sauber zu erhalten, daß im wesentlichen keine störenden Begleitstoffe mehr vorhanden sind. Dies bedeutet, daß Begleitproteine (wie Albumine oder Globuline), Glykosaminglykane, Proteoglykane und Fette, die dem tierischen Ausgangsmaterial noch anhaften, entfernt werden. Dabei erfolgt die chemische Behandlung intensiver und gründlicher, als dies in der Lederindustrie üblich ist, weil das Kollagenmaterial anschließend für die Verwendung für chirurgische und kosmetische Zwecke weiterbehandelt wird. Durch die Säurebehandlung werden im wesentlichen säurelösliche Begleitstoffe entfernt und gleichzeitig die Struktur des nativen Kollagens aufgelockert.

Ein Maß für die chemische Reinigung ist die Bestimmung des Amid-Stickstoffes. Durch die Reinigung wird der Wert um etwa 0,3 bis 0,5 mmol/g gesenkt und zwar auf den Wert von 3,0 bis 4,0 mmol/g.

Die chemische Vorbehandlung wird grundsätzlich mit solchen Reagentien durchgeführt, die sich entweder vollständig entfernen lassen und/oder nicht toxisch sind. Deshalb wird man nur solche Reagentien verwenden, die selbst frei von störenden Verunreinigungen sind. Für die Säurebehandlung hat sich Salzsäure bewährt, so daß man grundsätzlich hierfür Salzsäure verwendet.

Die analytische Beurteilung des Ergebnisses der chemischen Vorbehandlung besteht im wesentlichen in der Erfassung von 2 Faktoren:

- a) Reinigungsgrad (Reife) des Kollagens und
- b) Quellungsgrad des Kollagens

Der Reinigungsgrad wird durch übliche analytische Verfahren festgestellt. Von ganz wesentlicher Bedeutung ist der Quellungsgrad des Kollagens. Die Vorbehandlung, d. h. der Aufschluß des Kollagens muß so vorgenommen werden, daß das Kollagen eine Quellbarkeit aufweist, die der Aufnahme von 650 bis 800 Gew.-% Wasser entspricht. Bei einem pH 3, wie er sich beim Aufschluß mit HCl einstellt, muß das Kollagen die 6- bis 8fache Menge Wasser, bezogen auf sein Gewicht, aufnehmen. Eine maximale Quellung mit HCl wird zwar bei einem pH von 2,0 erzielt, jedoch mißt man üblicher

Weise den Quellungswert bei dem pH-Wert von 3,0, weil das mit HCl aufgeschlossene Material diesen pH-Wert aufweist.

Die Quellung des Kollagens ist von einer Reihe von Faktoren abhängig und wird durch die beeinflusst:

Junges Bindegewebe, also Material von jungen Tieren quillt stärker als das von alten Tieren. Neben der chemischen Vorbehandlung bei der Reinigung und dem Aufschluß des Materials spielt hierbei auch die dabei durchgeführte mechanische Behandlung eine große Rolle. Ein stark chemisch vorbehandeltes Material quillt stärker als ein weniger stark vorbehandeltes Material und ein zerkleinertes Material quillt stärker als ein nicht zerkleinertes Material.

Wie schon erwähnt, ist die Quellbarkeit auch von dem pH-Wert und der Reife des Kollagens abhängig.

Die Quellung des Kollagens wird zweckmäßig nach der sogenannten Kubelka-Methode bestimmt (KUBELKA, K.: Das Kollagengewebe der Haut (tschech.) BRATISLAVA 1961), wobei die Abnahme der Menge einer vorgelegten Quellflüssigkeit ermittelt wird.

Das mit einer wäßrigen Säure oder mit wäßrigen Alkali angequollene Kollagen wird anschließend mechanisch zerkleinert. Diese Zerkleinerung kann beispielsweise durch ein- oder mehrmaliges Zerkleinern mit einem Fleischwolf erfolgen. Eine zu starke Zerkleinerung, d. h. Verkürzung der Fasern ist nicht zweckmäßig, deshalb erfolgt die mechanische Zerkleinerung vorzugsweise bis zu einem durchschnittlichen Durchmesser von ca. 6 mm. Anstelle eines Fleischwolfes könnten auch andere Zerkleinerungsvorrichtungen, wie Zahnscheibmühlen verwendet werden.

Das zerkleinerte Material wird anschließend mit Wasser auf einen Verdünnungsgrad von ca. 2,0 Gew.-% Trockengehalt verdünnt. Ein Trockengehalt zwischen 1 bis 3%, insbesondere 1,3 bis 2,6% ist möglich, wobei jedoch die besten Werte bei der weiteren Herstellung von feinporigen Kollagenfasergeflechten mit einem Trockengehalt von ca. 2% erzielt werden.

Das verdünnte, zerkleinerte und gequollene Material kann anschließend, je nach dem vorgesehenen Verwendungszweck, noch weiter homogenisiert werden, z. B. in einer Kolloidmühle.

Anschließend wird das gegebenenfalls in einer Kolloidmühle homogenisierte Material eingefroren. Das Einfrieren muß dabei unter genau kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden, wobei insbesondere die Einfrierungszeit genau einzuhalten ist. Diese beträgt eine halbe bis vier Stunden und vorzugsweise eineinhalb bis zweieinhalb Stunden bei einem Material einer Dicke von 2,5 cm. Man kann das Einfrieren mit Hilfe von Sole oder einem geeigneten Froster durchführen. Langsames Einfrieren oder Gefrieren bei verhältnismäßig hohen Temperaturen ergibt gröbere Eiskristalle und eine grobe innere Struktur. Kurzes Gefrieren führt zu einem feinkristallinen Produkt mit sehr feinen Poren. Je nach der beabsichtigten Verwendung des Materials für bestimmte chirurgische bzw. prothetische oder kosmetische Zwecke werden die Einfrierbedingungen ausgewählt.

Das gefrorene Produkt wird anschließend zur Stabilisierung der Struktur entwässert. Diese Entwässerung kann auf verschiedene Weise vorgenommen werden und hängt im wesentlichen auch davon ab, ob und in welchem Umfang zuvor gegebenenfalls chemische Vernetzungs- und Stabilisierungsmittel zugegeben worden sind. Auf diese Vernetzungsmittel wird später noch hingewiesen werden. Sind chemische Vernetzungsmittel

verwendet worden, so erfolgt die Entwässerung nicht durch Gefriertrocknung. Vielmehr wird nach einer Konditionierungszeit des gefrorenen Produktes das Material aufgetaut und das Wasser abgequetscht. Nicht durch chemische Vernetzungsmittel stabilisierte Produkte werden zweckmäßiger Weise durch Gefriertrocknung in an sich bekannter Weise entwässert und stabilisiert.

Bisher sind die Grundmaßnahmen, die für die Herstellung von feinporigen Kollagenfasergeflechten eine Rolle spielen, beschrieben worden, wobei die Betonung darauf lag, daß der Quellungsgrad in spezieller Weise eingestellt wird und auch das Gefrieren des Produktes in spezieller überwachter Weise erfolgt.

Um feinporige Kollagenfasergeflechte den speziellen Verwendungszwecken anzupassen, sind nun eine Reihe von, zum Teil an sich bekannten, Maßnahmen möglich oder erforderlich:

Zur Herstellung von Knochenersatzmaterialien kann man dem Kollagenmaterial die für den Knochenersatz wichtigen Zusätze zusetzen, beispielsweise Calciumphosphat und Hydroxyapatit.

Diese Zumischung erfolgt nach dem Homogenisieren aber vor dem Gefrieren. Dabei müssen die Knochenersatzmaterialien im alkalischen Bereich hergestellt werden. Dazu werden zwei Vorgänge durchgeführt:

- a) Beim isoelektrischen Punkt des Materials werden die für den Knochenersatz wichtigen Zusätze zugemischt.
- b) Anschließend wird der pH-Wert auf den gewünschten Grad eingestellt.

Eine Mischung für die Knochenersatzherstellung kann zum Beispiel 10 bis 70% Calciumphosphat enthalten. Die optimale Quellung bei einem solchen Produkt verläuft bei pH-Werten von 9,5 bis 11,5, wobei der Amidstickstoffgehalt des Kollagenrohstoffes bei 0,30 bis 0,40 Gew.-% liegen soll. Bei der Herstellung von Knochenersatzmaterial erfolgt die Stabilisierung der Struktur zweckmäßiger Weise durch Gefriertrocknung.

Weiterhin ist es möglich, vor dem Einfrieren der Kollagenmasse Textilfasern beizumischen. Dies kann zum Beispiel erfolgen, um den fertigen Kollagenfasergeflechten einen besseren Sprung oder eine höhere Festigkeit zu vermitteln. Geeignete Fasern sind beispielsweise solche, wie sie auch schon für synthetische Nahtmaterialien verwendet worden sind und auch solche, die bisher vorwiegend für textile oder industrielle Zwecke eingesetzt wurden. Genannt werden können hier beispielsweise Fasern aus Polyester, Polyamiden, Polyvinylalkohol, Wolle, Baumwolle, Zellstoff und Viskose. Die Länge der Fasern ist sehr variabel. Sie kann zwischen etwa 3 bis 50 mm liegen. Die Menge, bezogen auf das Trockengewicht der Kollagenfasern, beträgt im allgemeinen etwa 10 bis 60 Gew.-%.

Die Zusammenmischung der Fasern erfolgt beim isoelektrischen Punkt des Materials. Anschließend wird dann der pH-Wert auf den gewünschten Grad eingestellt.

Vor dem Einfrieren können dem Kollagenmaterial eine Reihe von Zusatzstoffen zugegeben werden. Hier sind besonders Vernetzungsmittel zu erwähnen. Weil die meisten Vernetzungsmittel physiologisch nicht unbedenklich sind, kommen hierfür im wesentlichen nur spezielle Produkte in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische Diisocyanate, die mit den Aminogruppen unter Harnstoffgruppenbildung reagieren und physiologisch unbedenklich sind. Durch die Art und die

Menge des verwendeten Diisocyanats kann man die physiologischen Eigenschaften des Endproduktes erheblich beeinflussen.

Die Verwendung von Diisocyanaten als Vernetzungsmittel ist grundsätzlich bekannt. Bekannt ist auch, daß man bei der Verwendung von Diisocyanaten nichtionogene Emulgatoren verwenden muß.

Weitere geeignete Vernetzungsmittel sind solche, die schon bei der Herstellung von Blutplasma verwendet wurden, nämlich Glyoxal und Succinylanhydrid. Glyoxal wird zweckmäßiger Weise in Mengen von 6 bis 10%, bezogen auf den Trockengehalt des Kollagenproduktes, angewendet und im sauren pH (etwa 2,5 bis 4,0) eingemischt. Ein derartig vernetztes Produkt wird zweckmäßiger Weise etwa 3 bis 12 Tage eingefroren, wobei im eingefrorenen Zustand die Vernetzungsreaktion langsam abläuft.

Wird Succinylanhydrid als Vernetzungsmittel verwendet, so beträgt die Menge hierbei vorzugsweise etwa 5 bis 30%, bezogen auf das Trockengewicht des Kollagenmaterials. Auch in diesem Fall wird das Produkt nach dem Einfrieren längere Zeit, zum Beispiel eine Woche oder länger stehen gelassen, wobei die Vernetzungsreaktion dann abläuft.

Die genau verwendete Menge des Vernetzungsmittels steht im Zusammenhang mit der Art des Vernetzungsmittels und der beabsichtigten Verwendung des Kollagenfasergeflechtes. Die Vernetzungsmittel beeinflussen die physikalischen und chemischen Eigenschaften und das Aussehen des fertigen Materials. Wichtig ist, daß die Vernetzungsreaktion dem Quellzustand des zersetzten Kollagens genau angepaßt wird. Die Vernetzungsreaktion selbst soll nicht zu schnell verlaufen, um nicht eine vorzeitige Entquellung des Kollagens und damit die Bildung von harten, folienartigen Gebilden zu bewirken. Eine sehr langsam stattfindende Vernetzung, wie sie insbesondere bei tiefen Temperaturen erfolgt, benötigt entsprechend längere Zeiten. Die Menge des Vernetzungsmittels muß so gewählt werden, daß bei einer späteren Lagerung des Materials durch noch nicht umgesetztes Vernetzungsmittel keine Nachvernetzung und damit keine unbeabsichtigte Veränderung des Materials abläuft. Wie bereits erwähnt, werden die vernetzten Materialien nicht gefriergetrocknet, sondern das Wasser wird mechanisch abgequetscht.

Die Vernetzungsmittel werden dem Kollagenbrei vor dem Einfrieren zusammen mit kosmetischen Wirkstoffen, Parfümen oder pharmakologisch wirksamen Stoffen zugemischt. Besonders interessant ist die Wirkung verschiedener Emulgatoren, die positiven Einfluß auf die Eigenschaften des Geflechtes haben. Dieser Einfluß kann mit der Wirkung von Fettstoffen bei der Lederindustriearbeit verglichen werden.

Kollagen wirkt im Körper wie ein Ionenaustauscher und bindet Elektrolyten, Metaboliten und ebenso Arzneimittel. Da diese Eigenschaften in dem fertigen feinporigen Kollagenfasergeflecht erhalten bleiben, können die Geflechte vorteilhaft als Träger von Wirkstoffen verwendet werden.

#### Beispiel 1

##### 1.1. Rohstoff

50 kg Spalten aus Rinderhälsen nach einem bei der Lederherstellung üblichen Verfahren geweicht, geschert, entfleischt, enthaart und gespalten. Das Trockengewicht des Materials beträgt 20 Gew.-%.

#### 1.2. Alkalische Behandlung

110 l Wasser, 0,8 l NaOH (50 Gew.-%); 0,3 kg H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35 Gew.-%), langsam gerührt, Behandlungszeit 12 bis 24 h.

#### 1.3. Waschen

1 h in fließendem kalten Wasser.

#### 1.4. Analytische Kontrolle

Amid-Stickstoff-Gehalt beträgt 0,43 mmol/g.

#### 1.5. Säure-Behandlung

Anschließend 90 Minuten Waschen in fließendem kaltem Wasser, anschließende Behandlung im Gerberfaß: Kollagenmaterial, 5 kg HCl (35 Gew.-%), 30 kg Wasser; 6 h intensive Bewegung; die Spalten werden in ganzer Dicke durchgesäuert. Anschließend 4 h in fließendem Wasser waschen. pH-Wert nach dem Waschen 3,0; Amid-Stickstoff 0,41 mmol/g. Quellung des Materials beträgt 714% etwa 14 Gew.-% Trockengewicht (nach der Kubelka-Methode bestimmt).

#### 1.6. Zerkleinerung

Das Material wird zuerst auf die Stücke 20 × 20 cm geschnitten und anschließend im Fleischwolf zweimal gemahlen (Lochscheibe — 20—10 mm).

#### 1.7. Verdünnung

Die ca. 14 gew.-%ige Masse wird mit destilliertem Wasser auf die Konzentration 1,8 bis 2,2 Gew.-% verdünnt. Anschließend folgt die Homogenisierung durch dreimaligen Durchlauf durch eine Kolloidmühle. Das Trockengewicht der Masse wird genau auf 2,0 eingestellt. Der pH-Wert wird mit verdünnter HCl wieder auf 3,0 eingestellt.

#### 1.8. Masseneinstellung

Zu der gut homogenisierten Masse werden 600 g nichtionogener Emulgator zugemischt (z. B. ethoxyliertes Oktylphenol von 9 bis 10 Alkoxygruppen) anschließend 2,5 kg Hexamethyldiisocyanat, bezogen auf Trockensubstanz, in die Suspension eingemischt und wegen Gelierungsgefahr innerhalb 10 Minuten in die Formen eingebracht. Schichtenhöhe in den Formen 2,5 cm.

#### 1.9. Einfrieren

Die gefüllten Formen werden nun mit Hilfe einer Sole eingefroren (Einfrierungszeit 2 1/2 Stunden). Temperatur der Sole —15°C. Anschließend wird das Material entformt.

#### 1.10. Konditionieren

Nach dem Einfrieren erfolgt eine weitere Lagerung (Konditionierung) in einem Kühlraum. Temperatur —5°C, Zeit 7 Tage.

#### 1.11. Auftauen und Waschen

Nach der Beendigung des Konditionierens werden

7  
die Schwämme in erwärmtem Wasser (etwa 30°C) aufgetaut. Es folgt das Abquetschen und Auswaschen mit fließendem Wasser. Dieser Vorgang wird 4 × wiederholt.

#### 1.12. Trocknung und Zurichtung

Nach dem Auswaschen werden die Schwämme bei Raumtemperatur getrocknet. Die getrockneten Schwämme werden auf die gewünschte Dicke gespalten, gestanzt und verpackt und sind als Verbandmaterial für Wundbehandlung verwendbar. Dichte: 0,02.

#### Beispiel 2

50 kg Rinderhäuse wurden gemäß Beispiel 1 chemisch und mechanisch behandelt, verdünnt und mit verdünnter Salzsäure auf den pH-Wert 3,0 eingestellt. Das Trockengewicht der homogenisierten Masse beträgt genau 2,0; Amid-Stickstoff 0,39 mmol/g. Quellung des Materials beträgt 729 Gew.-%.

Die homogenisierte Kollagenmasse wird im Vakuumkessel entlüftet, in Formen abgefüllt und in einem Solenbad bei Temperatur -15°C eingefroren. Einfrierungszeit beträgt 2 Stunden. Die auf diese Weise erhaltenen 2,5 cm dicken Kollagenplatten werden anschließend gefriergetrocknet. Die gefriergetrockneten Platten werden auf die erwünschte Dicke gespalten, gestanzt und verpackt. Das Material kann als Hämostyptikum verwendet werden.

Die Dichte dieses Schwammes ist vergleichbar mit dem Schwamm, der im Beispiel 1 beschrieben wurde.

#### Beispiel 3

10 kg Spalten aus Rinderhälsen werden chemisch und mechanisch gemäß Beispiel 1 behandelt, verdünnt und mit verdünnter Salzsäure auf den pH-Wert eingestellt. Das Trockengewicht beträgt genau 2,0%; Amid-Stickstoff 0,38; die Wasseraufnahme des Materials beträgt 732 Gew.-%.

Die gut homogenisierte Masse wird nun mit 5%iger Natronlauge auf den pH-Wert 5,5 eingestellt. Nach kurzem Rühren trennen sich die entquollenen Kollagenfasern von dem Quellwasser. Dann werden 60 Teile Calciumphosphat (auf Trockengewicht des Kollagens gerechnet) in die Masse eingerührt. Der Rohstoff läßt sich gut homogenisieren. Anschließend wird der pH-Wert langsam auf den Wert 11,5 eingestellt. Die Kollagenfasern sind jetzt wieder voll angequollen. Der Brei wird durch einen Durchlauf durch die Kolloidmühle homogenisiert. Die homogenisierte Kollagenmasse wird in Formen abgefüllt und in einem Solenbad bei Temperatur von -15°C eingefroren. Die Einfrierungszeit beträgt 150 Minuten und die Dicke der Schicht 2 1/2 cm. Anschließend werden die Platten gefriergetrocknet. Nach der Gefriertrocknung werden die Platten auf die gewünschte Dicke gespalten, gestanzt, sterilisiert und verpackt.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von feinporigen Kollagenschwämmen aus Rinder- oder Schweinekollagen, bei dem man die Kollagen-Rohstoffe mit Alkali, Wasserstoffperoxid und/oder proteolytischen Enzymen aufschließt, von Begleitstoffen befreit und auf einen Amidstickstoffgehalt von 3,0 bis

4,0 mmol/g reinigt, mit einer wäßrigen Säure (bei HCl auf einen pH von 3) oder mit wäßrigem Alkali (bei NaOH auf einen pH von 12,5) bis zur Aufnahme von 650 bis 800 Gew.-% Wasser, gemessen bei pH 3 oder pH 12,5, anquillt, mechanisch zerkleinert, mit Wasser auf einen Verdünnungsgrad von 2,0 Gew.-% Trockengehalt verdünnt, gefroren und zur Stabilisierung der Struktur gefriergetrocknet, oder mit Gerbstoff behandelt und konditioniert und entwässert, dadurch gekennzeichnet, daß man das so gequollene Material nach dem Zerkleinern und Verdünnen auf einen Feststoffgehalt von 2% innerhalb von 30 Minuten bis 4 Stunden gefriert.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gefrieren in 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden bis zur völligen Gefrierung durchführt.

3. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zusätzlich durch ein pharmakologisch nicht störendes Vernetzungsmittel stabilisiert.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man dem gereinigten Ausgangsmaterial zur Verbesserung des Sprunges und der Festigkeit der Kollagenfasergeflechte beim isoelektrischen Punkt Textilfasern zumischt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung von Knochenersatzmaterial beim isoelektrischen Punkt vor dem Einfrieren Hydroxyapatit und/oder Calciumphosphat zumischt.

- Leerseite -